

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 7 月 14 日 (14.07.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/063331 A1

(51) 国際特許分類: **A61N 1/30**

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019576

(22) 国際出願日: 2004 年 12 月 27 日 (27.12.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2003-434854
2003 年 12 月 26 日 (26.12.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.,

INC.) [JP/JP]; 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 Saga (JP).

(72) 発明者; および

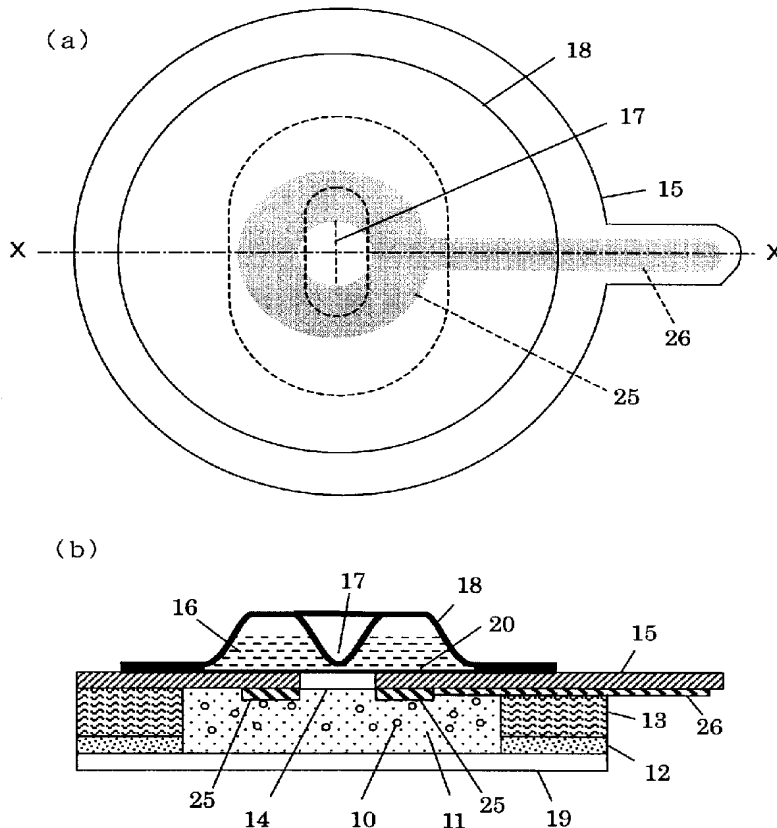
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安達 博敏 (ADACHI, Hirotoshi) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 徳本誠治 (TOKUMOTO, Seiji) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 肥後成人 (HIGO, Naruhito) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 田中清, 外 (TANAKA, Kiyoshi et al.); 〒1500013 東京都渋谷区恵比寿 4 丁目 2 0 番 2 号 恵比寿ガーデンテラス式番館 7 0 9 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: ACTIVATION-IN-USE ION TOPHORESIS DEVICE

(54) 発明の名称: 用時活性化型イオントフォーシスデバイス



(57) Abstract: An activation-when-used ion tophoresis device for supplying a specific quantity of solution corresponding to the quantity of medicine when used. The activation-in-use ion tophoresis device comprises an absorber (11) containing a dried medicine (10) and composed of a liquid-absorbing material, a wall member (13) disposed around the absorber (11) and having an adhesive layer (12) on its under surface, a support (15) disposed on the absorber (11) and the wall member (13) and having an opening (14) at its center, an electrode (25) disposed on the under surface of the support (15), a partition membrane (20) disposed on the support (15), and a solution holder (18) disposed on the partition membrane (20), holding a solution in which the medicine is dissolved in the space between the solution holder and the partition membrane (20), and having a projection (17) for breaking the partition membrane (20) by a pressing force. The projection (17) has, for example, a linear end and is disposed in contact with or near the partition membrane (20). A liner (19) is removably attached to the under surfaces of the absorber (11) and the adhesive layer (12).

[続葉有]

WO 2005/063331 A1



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,

BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約: 用時に溶解液を薬物の量に応じた量で供給することができる用時活性化型イオントフォレーシスデバイスを提供する。この用時活性化型イオントフォレーシスデバイスは、乾燥した薬物10を含有するとともに液体を吸収できる材料で構成された吸収材11と、吸収材11の周囲に配置され下面に粘着層12を有する壁材13と、吸収材11および壁材13上に配置され中央部に開口14を有する支持体15と、支持体15下面に配置された電極25と、支持体15上に配置された隔膜20と、隔膜20上に配置され薬物を溶解する溶解液を隔膜20との間に保持し押圧により隔膜20を破壊するための突起部17を有する溶解液溜め18とを備える。突起部17は、例えば線状の先端部を有しており、隔膜20に接触または近接して配置される。吸収材11および粘着層12の下面にはライナー19が取り外し可能に取り付けられている。

明 細 書

用時活性化型イオントフォレーシスデバイス

技術分野

- [0001] 本発明はイオントフォレーシスデバイスに係り、特に用時に溶解液を供給して薬物を活性化させて用いる用時活性化型イオントフォレーシスデバイスに関するものである。このデバイスは、電気的エネルギーを利用して生体内へ生理活性物質を送達するための装置や、生体内から生体外へ診断物質を抽出するための装置に利用される。

背景技術

- [0002] イオントフォレーシス(例えば、Acta Dermatol venereol, 64巻, 93ページ, 1984年)は、電気的なエネルギーを用いて皮膚や粘膜から薬物を送達する方法である。また、同じ原理を用いて、生体内から診断物質を取り出して病状を観察する方法がある(例えば、Nature Medicine, 1巻, 1198-120ページ, 1995年)。これらの方法を実施するために、生理活性物質を送達するための装置、および生体内から診断物質を取り出すための装置として、所望の構造を有するイオントフォレーシスデバイスが用いられる。
- [0003] 従来、化学的に不安定な薬物を含有するイオントフォレーシスデバイスを製造する場合、その製剤の組成を工夫することにより薬物の安定化を図ることが一般的であった。しかし、薬物の性質上、処方工夫では薬物の安定性が十分に得られない場合もある。そこで、薬物を乾燥状態で保存しておき、用時に乾燥状態の薬物に液体を供給して用いるイオントフォレーシスデバイスが提案されている。
- [0004] 例えば、特許文献1には、イオントフォレーシス用インタフェースが開示されている。このインタフェースは、多孔体の片面に乾燥した薬物粒子付着面を形成しておき、使用する際、薬物粒子付着面と生体皮膚とが接触される。搬送液が封入されているリザーバを支持部材の上から、リザーバに設けられた中空針を刺入して連通させ、搬送液を中空針及び導電性部材を介して多孔体に供給する。次に、導電性部材に通電を行う。搬送液は、導電性部材、多孔体を浸透していき、薬物粒子付着面に到達す

る。搬送液は薬物粒子付着面と混じり合い、液状となる。生体皮膚表面上では、液状化した薬物層が形成され、更に電気力によって生体内へ薬物が浸透していく。

特許文献1:特許第2795466号公報

- [0005] また、特許文献2には、イオントフォレーシス用の新規プラスター構造体が開示されている。この構造体は、例えば、その第4図に示されるように、電解質溶液を封入したカプセルをプラスター構造体の上部に設けておき、このカプセルと水含有層とのあいだに配したアルミ箔等の薄膜を貼着時に破壊して電解液を含浸させる構造を有する。そして水分解性の薬物を用いる場合には、薬物含有層と水含有層を乾燥状態に調整しておき、電解質溶液を封入したカプセルを具備したプラスター構造体として需要に供するのが良いとされている。

特許文献2:特公平5-84180号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0006] このようにイオントフォレーシスデバイスにおいて、薬物を乾燥状態で保存しておき、用時に乾燥状態の薬物に液体を供給する場合、液体は薬物の量に応じた量で供給されなければならない。しかしながら、上記従来技術においては、搬送液または電解質溶液を封入したリザーバまたはカプセルについての詳細な構造が明らかにされておらず、これらのものでは、装置使用后、搬送液または電解質溶液がリザーバまたはカプセルに残るおそれがあり、液体を薬物の量に応じた量で供給できないおそれがある。

- [0007] 従って本発明の目的は、用時に溶解液を薬物の量に応じた量で供給することができる用時活性化型イオントフォレーシスデバイス(電極構造体)を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0008] 上記目的は、乾燥薬物を含有するとともに液体を吸収できる材料で構成された吸収材と、前記吸収材の周囲に配置され下面に粘着層を有する壁材と、前記吸収材および壁材上に配置され中央部に開口を有する支持体と、前記支持体下面に配置された電極と、前記支持体上に配置された隔膜と、前記隔膜上に配置され前記薬物を溶解する溶解液を前記隔膜との間に保持し押圧により前記隔膜を破壊するための

突起部を有する溶解液溜めとを備えた用時活性化型イオントフォーシスデバイスにより達成される。ここで、前記吸収材の下面にはさらに溶液透過膜を備えることができ、また、前記吸収材および粘着層の下面には前記吸収材との対向部分が凹形状をしたライナーを備えることができる。

[0009] また本発明に係る用時活性化型イオントフォーシスデバイスは、乾燥薬物を含有する薬物含有層と、前記薬物含有層上に配置され液体を吸収できる材料で構成された吸収材と、前記吸収材の周囲に配置され下面に粘着層を有する壁材と、前記吸収材および壁材上に配置され中央部に開口を有する支持体と、前記支持体下面に配置された電極と、前記支持体上に配置された隔膜と、前記隔膜上に配置され前記薬物を溶解する溶解液を前記隔膜との間に保持し押圧により前記隔膜を破壊するための突起部を有する溶解液溜めとを備えるものである。ここで、前記薬物含有層および粘着層の下面には前記薬物含有層との対向部分が凹形状をしたライナーを備えることができる。

[0010] また本発明に係る用時活性化型イオントフォーシスデバイスは、支持体と、前記支持体上面に配置された電極と、前記支持体および電極上に配置され乾燥薬物を含有するとともに液体を吸収できる材料で構成された吸収材と、前記支持体上で前記吸収材の周囲に配置され上面に粘着層を有する壁材と、前記吸収材および粘着層上に配置され中央部に開口を有するライナーと、前記ライナー上に配置された隔膜と、前記隔膜上に配置され前記薬物を溶解する溶解液を前記隔膜との間に保持し押圧により前記隔膜を破壊するための突起部を有する溶解液溜めとを備えるものである。ここで、前記吸収材の上面には溶液透過膜を備えることができる。

[0011] また本発明に係る用時活性化型イオントフォーシスデバイスは、支持体と、前記支持体上面に配置された電極と、前記支持体および電極上に配置され液体を吸収できる材料で構成された吸収材と、前記支持体上で前記吸収材の周囲に配置され上面に粘着層を有する壁材と、前記吸収材上に配置された乾燥薬物を含有する薬物含有層と、前記薬物含有層および粘着層上に配置され中央部に開口を有するライナーと、前記ライナー上に配置された隔膜と、前記隔膜上に配置され前記薬物を溶解する溶解液を前記隔膜との間に保持し押圧により前記隔膜を破壊するための突

起部を有する溶解液溜めとを備えることができる。

- [0012] ここで、前記隔膜の溶解液接触部は長円形状を有しており、前記溶解液溜めの突起部は前記長円形状の長手方向に伸びる線状の先端部を有するようにすることができる。この場合、前記線状の先端部の長さを $L1$ とし、前記隔膜の溶解液接触部の長手方向の長さを $L2$ としたとき、 $0.1 \times L2 \leq L1 \leq 0.5 \times L2$ の関係を満たすことが好ましい。また、前記隔膜の溶解液接触部は円形状を有しており、前記溶解液溜めの突起部は十字状の先端部を有するようにすることができる。この場合、前記十字状の先端部の長さをそれぞれ $L10$ 、 $L11$ とし、前記隔膜の溶解液接触部の直径を $L2$ としたとき、 $0.1 \times L2 \leq L10 \leq 0.5 \times L2$ および／または $0.1 \times L2 \leq L11 \leq 0.5 \times L2$ の関係を満たすことが好ましい。

- [0013] また、前記支持体の開口周辺部がそれ以外の部分よりも前記吸収材側にへこんでいることが好ましい。さらに、前記支持体の周辺部から開口に向かって前記吸収材側へ傾斜を設けることが好ましい。同様に、前記ライナーの開口周辺部がそれ以外の部分よりも前記吸収材側にへこんでいることが好ましい。さらに、前記ライナーの周辺部から開口に向かって前記吸収材側へ傾斜を設けることが好ましい。

また、前記溶解液溜めは、シート材を成型加工して形成され、前記シート材は、水蒸気透過性が $0.22\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hr}$ 以下であることが好ましい。また、前記シート材は、厚みが約 250 —約 $350\mu\text{m}$ であることが好ましい。例えば、前記シート材は、環状ポリオレフィン・コポリマー・フィルムを含むことができ、好ましくは環状ポリオレフィン・コポリマー・フィルムとポリオレフィン・フィルムとの積層フィルムである。また、前記シート材は、フッ素樹脂フィルムを含むことができ、好ましくはフッ素樹脂フィルムとポリオレフィン・フィルムとの積層フィルムである。さらに、前記隔膜は、アルミニウム箔とすることができる。

発明の効果

- [0014] 本発明によれば、用時に溶解液を薬物の量に応じた量で供給することができる用時活性化型イオントフォーシスデバイスを得ることができる。また、溶解液溜め中の液残りを少なくすることができるので、薬物をまんべんなく活性化することができる。本発明による溶解液の供給により薬物の濃度が各所でほぼ均一となる。また、用時に

において溶解液溜めの溶解液を速やかに流すことができる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]本発明に係る用時活性化型イオンフォレーシスデバイスの一構成例を示す図で、(a)は平面図、(b)は(a)のX-X断面図である。

[図2]本発明に係る用時活性化型イオンフォレーシスデバイスの他の構成例を示す断面図である。

[図3]本発明に係る用時活性化型イオンフォレーシスデバイスの他の構成例を示す断面図である。

[図4]本発明に係る用時活性化型イオンフォレーシスデバイスの他の構成例を示す断面図である。

[図5]本発明に係る用時活性化型イオンフォレーシスデバイスの他の構成例を示す断面図である。

[図6]本発明に係る用時活性化型イオンフォレーシスデバイスの他の構成例を示す断面図である。

[図7]本発明に係る用時活性化型イオンフォレーシスデバイスのさらに他の構成例を示す断面図である。

[図8]本発明に係る用時活性化型イオンフォレーシスデバイスのさらに他の構成例を示す断面図である。

[図9]本発明に係る用時活性化型イオンフォレーシスデバイスに用いる溶解液溜めの一構成例を示す図で、(a)は平面図、(b)は(a)のX-X断面図、(c)は(a)のY-Y断面図である。

[図10]本発明に係る用時活性化型イオンフォレーシスデバイスに用いる溶解液溜めの他の構成例を示す平面図である。

[図11]本発明に係る支持体またはライナーの一構成例を示す断面図である。

[図12]本発明に係る支持体またはライナーの他の構成例を示す断面図である。

符号の説明

[0016] 10、40 薬物

11、41 乾燥薬物を含有する吸収材

- 12、42 粘着層
- 13、43 壁材
- 14、44 開口
- 15、45 支持体
- 16、46、91 溶解液
- 17、47、94 突起部
- 18、48、90 溶解液溜め
- 19、49、79、89 ライナー
- 20、50、92 隔膜
- 21、51 溶液透過膜
- 25、55 電極
- 26、56 リード部
- 31、61 薬物を含有しない吸収材
- 32、62 薬物含有層

発明を実施するための最良の形態

[0017] 図1は本発明に係る用時活性化型イオントフォーシスデバイスの一構成例を示す図で、(a)は平面図、(b)は(a)のX-X断面図である。本例のデバイスは、図示のように、乾燥した薬物10を含有するとともに液体を吸収できる材料で構成された吸収材11と、吸収材11の周囲に配置され下面に粘着層12を有する壁材13と、吸収材11および壁材13上に配置され中央部に開口14を有する支持体15と、支持体15下面に配置された電極25と、支持体15上に配置された隔膜20と、隔膜20上に配置され薬物を溶解する溶解液を隔膜20との間に保持し押圧により隔膜20を破壊するための突起部17を有する溶解液溜め18とを備える。突起部17は、例えば、図示のように線状の先端部を有しており、隔膜20に接触または近接して配置される。吸収材11および粘着層12の下面にはライナー19が取り外し可能に取り付けられている。ここで、溶解液溜め18と隔膜20は別個に形成してもよいし、一体的に形成してもよい。溶解液溜め18と隔膜20とを組み合わせたものが溶解液容器である。また、支持体の開口14の形状は特に限定されないが、吸収材11に溶液をまんべんなく供給できる形状で

あればよく、例えば円形状であることが好ましい。この場合、開口14の寸法は吸収材11の大きさにもよるが、例えば直径2mm〜10mmであり、好ましくは4mm〜8mmである。なお、支持体15を省略して隔膜20にその機能を兼用させることもできる。この場合は予め開口は設けず、用時に突起部により開口が形成されることになる。

[0018] 電極25およびリード部26は、例えば支持体15下面に印刷することにより作製される。電極25はリード部26を介して図示しない電源装置の一方の出力端子(例えば+極)に接続される。電源装置の他方の出力端子(例えば−極)は、図示しないカウンターデバイスに接続される。カウンターデバイスの構造は本イオントフォレーシスデバイスと同様の構成にすることができるが、薬物は必ずしも含む必要はない。電源装置からはイオントフォレーシス用の電圧または電流が本イオントフォレーシスデバイスおよびカウンターデバイス間に付与される。

[0019] 用時には、まず、溶解液溜め18または突起部17の上面を押圧すると、突起部17が隔膜20を破る。この際、隔膜20は突起部17の線状の先端部に沿って大きく破れ、溶解液溜め18中の溶解液が支持体15の開口14を介して吸収材11に流れる。この溶解液により、吸収材11が湿潤状態となり薬物10がまんべんなく活性化される。その後、ライナー19を取り外し、本デバイスを皮膚に貼る。イオントフォレーシス用の電源装置を始動させることにより電圧または電流が本イオントフォレーシスデバイスおよびカウンターデバイス間に付与される。これにより、活性化された薬物が皮膚に浸透する。本例では、デバイス本体に溶解液溜め18が付いたままなので、溶解液溜め18中の溶解液が空になるまで貼付を待つ必要はない。用時に溶解液溜め18中に溶解液が残っていても徐々に吸収材11に供給されるからである。

[0020] 本発明のイオントフォレーシスデバイスでは各部において次のものを使用することができる。

薬物としては、治療目的に応じた薬物を各種選択することができ、イオントフォレーシスを用いた薬物投与に際して、薬物投与量の許容精度が厳しい薬物に対して特に有用である。例えば、インシュリンなどのように有効血中濃度と副作用発現濃度の幅が狭い薬物に対して本デバイスは安全に使用できる。また、その他の有効血中濃度と副作用発現濃度の幅が比較的広い薬物においても、電氣的な誤差要因を極

力抑制することは薬物の高い安全性および有効性を得るために重要である。

[0021] 本発明において使用される薬物(有効成分)には、薬理活性を有する化合物であれば薬剤の種類及び塩の種類、各薬剤の適応等には特に制限されず、例えば、抗生物質、抗真菌剤、抗腫瘍剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧剤、利尿剤、降圧利尿剤、循環器用剤、抗血小板薬、止血剤、抗高脂血症剤、解熱、鎮痛、消炎剤、抗リウマチ、弛緩剤、鎮咳去たん剤、抗潰瘍剤、鎮静剤、抗てんかん剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、糖尿病治療剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻薬拮抗剤、骨吸収抑制剤、血管新生阻害剤、局所麻酔剤などが用いられる。本デバイスの好ましい使用形態には有効成分の塩酸塩が挙げられる。また、各電極構造体に含有する有効成分の種類及び数には特に制限はなく、薬理効果を増強するために異なる有効成分を各電極構造体に含有することもできる。さらに、好ましい形態としては少なくとも1種以上の同一有効成分を2つのデバイス(電極構造体)に含有することである。

[0022] 抗生物質としては、例えば、硫酸ゲンタンマイシン、リピドマイシン、硫酸シソマイシン、塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、セファロチンナトリウム、塩酸セフォチアム、セファゾリンナトリウム、チエナマイシン、スルファゼシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、リファンピシン、塩酸バンコマイシン、オフロキサシン、硫酸セフォセリスなどが用いられる。

抗真菌剤としては、例えば、アンフォテリシンB、イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル)-4-[4-2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロンなどが用いられる。

抗腫瘍剤としては、例えば、塩酸ブレオマイシン、テガフル、アクチノマシンD、マイトマシンC、アドリアマイシン、フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、シタラビン、プロカルバジン、塩酸ドキソルビシン、メトレキサート、クエン酸タモキシフェンなどが用いられる。

抗結核剤としては、例えば、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、イソニアジド、塩酸エタンブトール、ピラジナミドなどが用いられる。

[0023] 強心剤としては、例えば、トランスバイオキソカンファー、テオフィロール、塩酸ドパミ

ン、塩酸ドブタミン、ユビデカレノンなどが用いられる。

不整脈治療剤としては、例えば、塩酸プロプラノール、塩酸オキシプレノール、塩酸プロカインアミド、リドカイン、フェニトイン、酒石酸メトプロロール、塩酸ベラパミル、塩酸ジルチアゼムなどが用いられる。

血管拡張剤としては、例えば、塩酸オキシフェドリン、塩酸トラゾリン、硫酸パメタン、塩酸ニカルジピン、塩酸ベラパミル、塩酸パパベリンなどが用いられる。

抗圧剤としては、例えば、塩酸ヒドララジン、ブドララジン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸カルテオロール、塩酸クロニジン、マレイン酸エナラプリル、カプトプリル、塩酸デラプリル、塩酸マニジピン、ピナシジル、ミノキシジル、ロサルタン、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタンなどが用いられる。

利尿剤としては、例えばアセタゾラミド、メタゾラミド、クロロチアジド、フロセミド、トリアムテレン、アミロリド、アミノメトロジンなどが用いられる。

降圧利尿剤としては、例えばペントリニウム、ヘキサメトニウムブロミドなどが用いられる。

[0024] 循環器用剤としては、例えば、アルプロスタジル、リマプロスト、オザグレルナトリウム、硫酸クロピドグレル、ベラプロスト、シプロステン、アイロプロスト、アタプロスト、クリンプロスト、イコサペント酸エチル、塩酸エチレフリン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、パミコグレル、トラニラスト、プロブコール、カンデサルタンシレキセチル、クエン酸ナトリウム、DX-9065a、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ニフェジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ジルチアゼム、トラニラストなどが用いられる。

抗血小板薬としては、例えば、チクロピジン、サチグレル、リマプロスト・アルファデクス、クリンプロスト、硫酸クロピドグレル、シブラフィバン、エプチバチド、塩酸チロフィバン、塩酸サルポグレラート、塩酸ゼミロフィバン、酢酸オルボフィバン、イスボグレル、シロスタゾール、アスピリン、アブキシマブ、(S)-4-(4-グアニジノベンゾイルアミノ)アセチル-3-[3-(4-グアニジノベンゾイルアミノ)]プロピル-2-オキソピペラジーン-1-酢酸もしくはその塩などが用いられる。

止血剤としては、エピネフリン、メナジオン重硫酸水素ナトリウム、アセトメナフトン、ト

ラネキサム酸などが用いられる。

抗高脂血症剤としては、例えばプラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、セリバスタチン、アトルバスタチンなどが用いられる。

- [0025] 解熱、鎮痛、消炎剤としては、例えば、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、スルピリン、インドメタシン、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェルビナック、ザルトプロフェン、ピロキシカム、ニメスリド、メロキシカム、セレキシコブ、チアラミド、エモルファゾン、ブプレノルフィン、臭化水素酸エプタゾシン、ペンタゾシン、酒石酸ブトルファノール、塩酸トラマゾール、ケトロラック、塩酸メペリジン、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、ハイドロモルヒネ、クエン酸フェンタニル、フェンタニル、モフェゾラクなどが用いられる。

抗リウマチ剤としては、例えば、塩酸メトトレキサート、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、ブシラミン、D-ペニシラミン、アクタリット、ロベンザリット、ミゾリビン、サラゾスルファピリジン、タクロリムス水和物などが用いられる。

筋弛緩剤としては、例えば、メタンスルホン酸プリジノール、塩化ツボクラリン、塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、カルバミン酸クロルフェネシン、塩酸トルペリゾン、ダントロレンナトリウム、バクロフェン、塩酸ランペリゾンなどが用いられる。

- [0026] 鎮咳去たん剤としては、例えば、塩酸エフェドリン、リン酸コデイン、塩酸ピコペリダミン、アンプロキシソール、塩酸ブロムヘキシシン、硫酸サルブタモール、塩酸ツロブテロール、フマル酸フォルモテロール、塩酸アゼラスチン、フマル酸ケチフェン、ピコペリダミンなどが用いられる。

抗潰瘍剤としては、例えば、オルノプロスチル、シメチジン、ファモチジン、塩酸ラニチジン、メクロプラミド、オメプラゾール、ランソプラゾールなどが用いられる。

鎮静剤としては、例えば塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、エナント酸フルフェナジンなどが用いられる。

抗てんかん剤としては、例えばフェニトインナトリウム、エトサキシミドなどが用いられる。

抗うつ剤としては、例えば、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸デシプラミン、塩酸マプロチリン、硫酸フェネルジンなどが用いられる。

[0027] 抗アレルギー剤としては、例えば塩酸ジフェニルヒドラミン、塩酸トリペレナミン、塩酸クレミゾール、d-マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸シプロヘプタジン、フマル酸ケトチフェン、エピナスチン、タクロリムス水和物などが用いられる。

糖尿病治療剤としては、例えばグリミジンナトリウム、グリピザイド、メトフォルミン、トルブタミド、クロルプロパミド、グリベンクロミド、アセトヘキサミド、ミダグリゾール、グリメピリド、セナグリニド、レパグリニド、塩酸ピオグリタゾンなどが用いられる。

[0028] 抗結核剤としては、例えば硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、イソニアジド、塩酸エタンブトール、ピラジナミドなどが用いられる。

ホルモン剤としては、例えば β -エストラジオール、エナント酸テストステロン、コハク酸プレドニゾロン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、メチマゾールなどが用いられる。

麻薬拮抗剤としては、例えば酒石酸レバロルファン、塩酸ナロルフィン、プロタミン、ナロキソンなどが用いられる。

[0029] 骨吸収抑制剤としては、例えば(硫黄含有アルキル)アミノメチレンビスフォスホン酸、ラロキシフェン、アレンドロ酸ナトリウム、インカドロン酸二ナトリウム、チボロン、シマドロネート、リセドロネート、クロドロネート酸二ナトリウム、ファレカルシトリオール、カルシトリオール、アルファカルシトリオール、ダイドロネルナトリウム、イプリフラボン、ミノドロン酸などが用いられる。

[0030] 血管新生阻害剤としては、例えば血管新生抑制ステロイド[サイエンス(Science)第221巻、719頁(1983年)参照]、フマギロール誘導体[例えば、O-モノクロロアセチルカルバモイルフマギロール、O-ジクロロアセチルカルバモイルフマギロール等(ヨーロッパ特許出願第357061号公報、同359036号公報、同386667号公報、同415294号公報参照)]などが用いられる。

局所麻酔剤としては、例えば、塩酸リドカイン、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、塩酸ベンゾカイン、塩酸エチドカイン、塩酸プリロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸ビバカイン、塩酸コカイン、アミノ安息香酸エチル、塩酸オルソカイン、塩酸オキセサゼイン、塩酸メピバカインなどが用いられる。

[0031] その他の有効成分としては、ペプチド、タンパク及び核酸、オリゴ糖類などの薬理活性を有する化合物が挙げられる。本明細書において、アミノ酸、ペプチド等に関し、

略号で表示する場合、IUPAC-IUB コミッション・オン・バイオケミカル・ノーメンクレチャー (Commission on Biochemical Nomenclature) による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に光学異性体があり得る場合、特に明示しなければL体を示すものとする。

[0032] ペプチドとしては、次のようなペプチドが用いられる。

黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH), LH-RHと同様な作用を有する誘導体、例えば下式 (I) :

(Pyr) Glu-R1-Trp-Ser-R2-R3-R4-Arg-Pro-R5... (I)

[式中、R1はHis, Tyr, Trpまたはp-NH₂-Phe、R2はTyrまたはPhe、R3はGlyまたはD型のアミノ酸残基、R4はLeu, IleまたはNle、R5はGly-NH-R6 (R6はHまたは水酸基を有していてもよい低級アルキル基) またはNH-R6 (R6は前記と同意義) を示す] で表されるポリペプチドまたはそれらの塩 [米国特許第3853837号、同第4008209号、同第3972859号、英国特許第1423083号、プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス (Proceedings of the National Academy of Science) 第78巻、6509〜6512頁 (1981年) 参照] が用いられる。

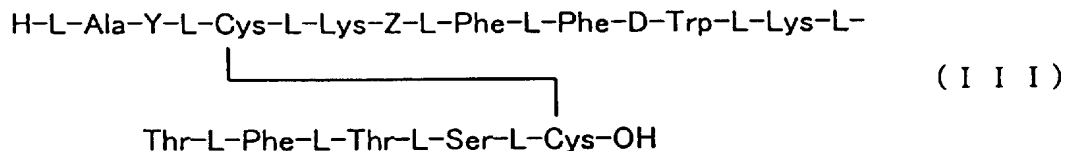
[0033] LH-RH 拮抗物質、例えば下式 (II) :

N- α -t-ブトキシカルボニル-O-ベンジル-Ser-Trp-Ser-Tyr-X1-Leu-Arg-Pro-GlyNH₂... (II)

[式中、X1はD-SerまたはD-Trpを示す] で表されるポリペプチドまたはそれらの塩 (米国特許第4086219号、同第4124577号、同第4253997号、同第4317815号参照) が用いられる。

インスリン; ソマトスタチン, ソマトスタチン誘導体、例えば下式 (III) :

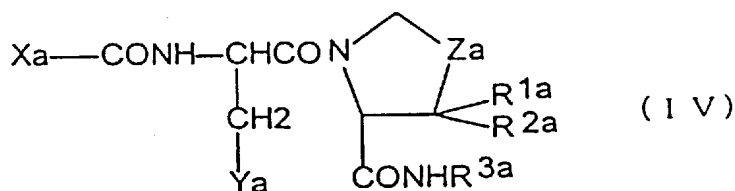
[0034] [化1]



[0035] [式中、YはD-Ala、D-SerまたはD-Val、ZはAsnまたはAlaを示す]で表されるポリペプチドまたはそれらの塩(米国特許第4087390号、同第4093574号、同第4100117号、同第4253998号参照)が用いられる。

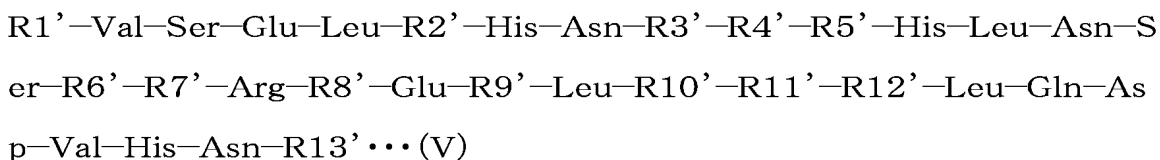
副腎皮質刺激ホルモン(ACTH);メラノサイト刺激ホルモン(MSH);甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH),その誘導体、例えば下式(IV):

[0036] [化2]



[0037] [式中、Xaは4, 5または6員複素環基を、Yaはイミダゾール-4-イルまたは4-ヒドロキシフェニルを、ZaはCH₂またはSを、R^{1a}, R^{2a}は同一または異なって水素もしくは低級アルキル基を、R^{3a}は水素または置換基を有していてもよいアルキル基を示す]で表される化合物またはそれらの塩(特開昭50-121273号, 特開昭52-116465号公報参照)が用いられる。

[0038] 副甲状腺ホルモン(PTH)、その誘導体、例えば下式(V):

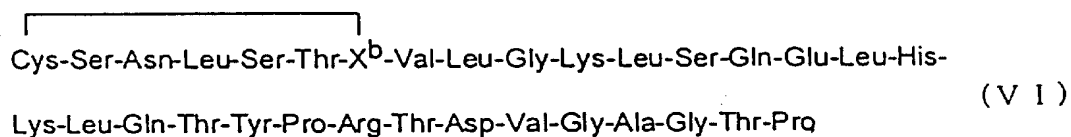


〔式中、R1'はSerまたはAib、R2'はMetまたは天然型の脂溶性アミノ酸、R3'はLeu, Ser, Lysまたは芳香族アミノ酸、R4'はGlyまたはD-アミノ酸、R5'はLysまたはLeu、R6'はMetまたは天然型の脂溶性アミノ酸、R7'はGluまたは塩基性アミノ酸、R8'はValまたは塩基性アミノ酸、R9'はTrpまたは2-(1, 3-ジチオラン-2-イル)Trp、R10'はArgまたはHis、R11'はLysまたはHis、R12'はLys, Glnまたはは

Leu、R13'はPheまたはPhe-NH₂を示す]で表されるペプチドまたはそれらの塩(特開平5-32696号, 同第4-247034号, ヨーロッパ特許公開第510662号, 同第477885号, 同第539491号公報参照)、ヒト型PTHのN末端(1→34位)のペプチドフラグメント(以下、hPTH(1→34)と略す)など[G. W. Tregearら、エンドクリノロジー(Endocrinology), 93, 1349-1353(1973)参照]; バソプレシン, バソプレシン誘導体{デスモプレシン[日本内分泌学会雑誌, 第54巻 第5号第676-691頁(1978)]参照}が用いられる。

[0039] オキシトシン; カルシトニン、カルシトニンと同様な作用を有する誘導体、例えば下式(VI):

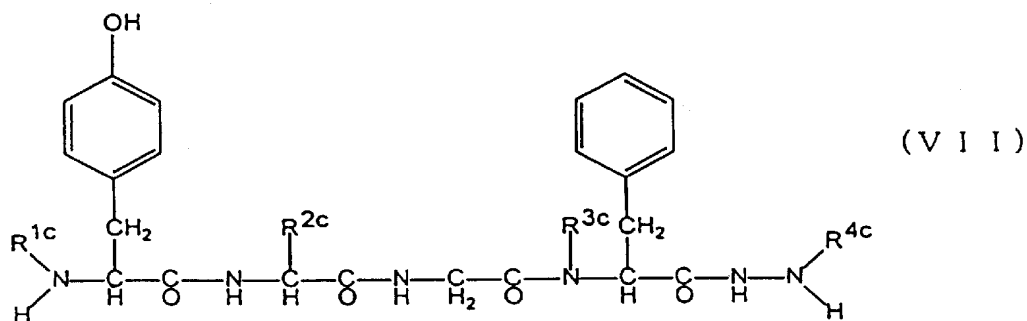
[0040] [化3]



[0041] [式中、X^bは2-アミノスベリン酸]で表される化合物またはそれらの塩[エンドクリノロジー(Endocrinology) 1992, 131/6(2885-2890)参照]; グルカゴン; ガストリン; セクレチン; コレーシストキニン; アンジオテンシンが用いられる。

エンケファリン, エンケファリン誘導体、例えば下式(VII):

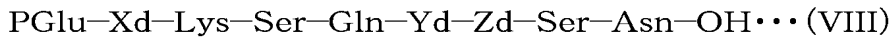
[0042] [化4]



[0043] [式中、R^{1c}とR^{3c}は水素または炭素数1から6のアルキル基、R^{2c}は水素またはD-α-アミノ酸、R^{4c}は水素または炭素数1から8の置換されていてもよい脂肪族アシル基を示す]で表されるペプチドまたはそれらの塩(米国特許第4277394号, ヨーロッパ特許出願公開第31567号公報参照)等のオリゴペプチドおよびエンドルフィンが用いら

れる。

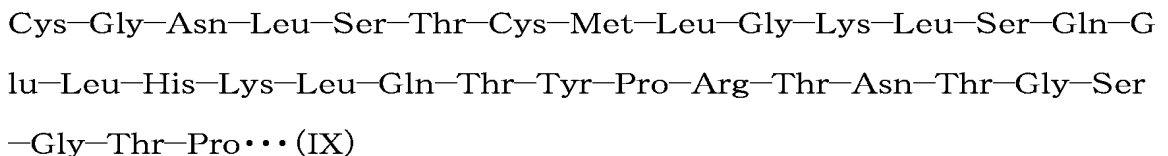
- [0044] キョウトルフィン;インターロイキン(IからXI);タフトシン;サイモポイエチン;胸腺液性因子(THF);血中胸腺因子(FTS)およびその誘導体、例えば式(VIII):



[式中、XdはL-またはD-Ala、Yd及びZdは各々Glyまたは炭素数3から9のD-アミノ酸を示す]で表されるペプチドまたはそれらの塩(米国特許第4229438号参照);およびその他の胸腺ホルモン[サイモシン α 1および β 4, サイミックファクターX等、医学のあゆみ、第125巻、第10号、835-843頁(1983年)参照]が用いられる。

モチリン;デイノルフィン;ボムベシン;ニューロテンシン;セルレイン;ブラディキニン;ウロキナーゼ;サブスタンスP;ポリミキシンB;コリスチン;グラミシジン;バシトラシン;タンパク合成刺激ペプチド(英国特許第8232082号参照);胃酸分泌抑制ポリペプチド(GIP);バソアクティブ・インテイスティナル・ポリペプチド[vasoactive intestinal polypeptide(VIP)];プレートレット・ディライブド・グロース・ファクター[platelet-derived growth factor(PDGF)];成長ホルモン分泌因子(GRF, ソマトクリニン)などが用いられる。

- [0045] これらの生理活性ペプチドはヒト型でも他の動物、たとえばウシ、ブタ、ニワトリ、サケ、ウナギ由来のものでもよく、さらにはヒトとそれら動物由来のもののキメラ体でもよい。さらに一部構造を変化させた活性誘導体でもよい。例えば、ブタ由来のインスリンや、カルシトニンではブタ、ニワトリ、サケ、ウナギ由来のものあるいはヒトとサケのキメラ体であって、下式(IX):



で表されるペプチド[エンドクリノロジー(Endocrinology)1992, 131/6(2885-2890)参照]などが用いられる。

- [0046] また、薬物には、薬物の溶解速度調節剤、安定化のための添加剤、吸着防止剤等を加えることができる。

吸収材としては、液体を良好に吸収できる材料が選択され、例えば、ポリエステル(

ポリエチレンテレフタレート)、多糖類またはセルロース誘導体(レーヨン、綿)、ポリアミド(ナイロン)、その不織布、織布、ガーゼ、またはスポンジなどの多孔質体、または、親水性高分子(寒天、アガロース、アルギン酸、キサンタンガム、グアーガム、デキストラン、デキストリン、プルラン、キトサン、ゼラチン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸塩、カルボキシメチルセルロース塩、ポリオキシアルキレン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド)、イオン交換樹脂(amberlite、diaion、コレスチラミン)等が挙げられるが、好ましくは、例えば、レーヨンを主体とする不織布である。

- [0047] 壁材としては、非透水性の材料が選択され、例えば、発泡ポリオレフィン(PE、PPなど)、発泡ポリウレタン、発泡ポリスチレン、発泡ゴム(ポリブチレンなど)、発泡EVA、発泡PVC等が挙げられるが、好ましくは、例えば、発泡ポリオレフィンである。

粘着層としては、例えば、天然ゴム、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエンゴム、スチレン-イソプレンゴム、ポリイソブチレン、ポリイソブレン、ポリアクリレート、シリコンゴム等が挙げられるが、好ましくは、例えば、ポリアクリレートである。

支持体としては、非透水性の材料が選択され、例えば、発泡ポリオレフィン(PE、PPなど)、発泡ポリウレタン、発泡ポリスチレン、発泡ゴム、発泡EVA、発泡PVC等が挙げられるが、好ましくは発泡ポリオレフィンが用いられる。

- [0048] 溶解液溜めとしては、例えば、PET、PVC、PVDC、PP、PE、ポリスチレン、環状ポリオレフィン(COC)、Al、及びこれらの積層体よりなるシート材をドーム状に成型し、その内部に凸状の突起部を形成した成型シート、または、バリアー性の高いシート(PCTFE/PP系、PCTFE/PVC系、環状ポリオレフィン/PP系)、Al蒸着やSiO₂蒸着シート等が挙げられる。溶解液溜めは、凸状の突起部を押圧することにより、隔膜または隔膜と支持体の積層体の少なくとも1ヶ所が破壊される。凸状の突起部は、円錐状では破壊される部分が点になり、溶解液の吸収材側への浸透が悪い、凸状の突き破り部分(突起部の先端部)は線状または面状であることが好ましい。材料はPCTFE(−CF₂−CFCl−)_nポリ(クロロトリフルオロエチレン)、COC環状ポリオレフィン共重合体でもよい。シートの厚みは例えば100〜500 μmとされる。溶解液溜めは、好ましくは

、例えば、PP、PP/COC/PP、PCTFE/PP系が用いられる。

隔膜(突起部で破られる膜)としては、例えば、Al、Ti、Ag、PP、PE及びこれらの積層体が挙げられる。Al箔は、必要に応じ腐食を防止するためのコーティング等を施すことが好ましい。隔膜の厚みは、例えば、Alでは5〜100 μ m、PPやPEでは15〜50 μ mとされる。

[0049] 溶解液としては、例えば、水、アルコール類、多価アルコール、界面、活性剤類、糖類、pH調節剤(有機および無機酸類・塩基類)、塩類、水溶性高分子、溶解剤、吸収促進剤、油脂類、保存剤等が挙げられるが、好ましくは、例えば、水+多価アルコール、精製水、グリセリン、メチルパラベン、(プロピルパラベン、プロピレングリコール)等である。

ライナーとしては、例えば、PET、PEN、PP、PE、紙、Al、これらの積層体等が挙げられるが、好ましくは、PETである。また、シリコン処理などの離型性表面処理を行うことが好ましい。さらに、薬物を含む部材に接触しないように、ライナーを凹状に加工することができる。

乾燥剤としては、予め包装されたシリカゲル、酸化Ca、塩化Ca、塩化Mg、モンモリロナイト、ゼオライトを用いることができる。

電極としては、Ag、AgCl、Ti、カーボンが挙げられるが、好ましくは、Ag、AgCl等である。電極は隔膜を兼ねることができる。隔膜を兼ねない場合は、支持体と同様に開口をもうける。開口は、一箇所以上で直径2mm以上とする。

[0050] 図2は、本発明に係る用時活性化型イオントフォーシスデバイスの他の構成例を示す断面図である。本例のデバイスが図1のものと異なる点は、薬物を含有する吸収材11の下面に溶液透過膜21を備えたところにあり、その他は図1のものと同様である。溶液透過膜21は、吸収材を保持するために有効であり、さらに粉末状の物質を含む際の保持手段として設けられるものである。

溶液透過膜としては、例えば、多孔質膜またはイオン交換膜を用いることができる。多孔質膜としては、例えば、PE、PP、セルロース、セルロースアセテート、PET、ナイロン等が挙げられる。イオン交換膜としては、例えば、陽イオン交換膜、陰イオン交換膜、複合荷電膜等が挙げられるが、好ましくは、ナイロン系の陽イオン交換膜である。

但し、吸収材が不織布のときは溶液透過膜はなくてもよい。

[0051] 図3は、本発明に係る用時活性化型イオントフォレーシスデバイスの他の構成例を示す断面図である。本例のデバイスは、図1の薬物を含有する吸収材11を、薬物を含有しない吸収材31と薬物を含有する薬物含有層32の2つに分けたものであり、その他は図1のものと同様である。吸収材31と薬物含有層32を分けた理由は、薬物を生体に高濃度で接触させることで、薬剤の吸収を最大限に発揮するためである。

薬物含有層としては、例えば、多孔質膜またはイオン交換膜に薬物を含有させたものを用いることができる。多孔質膜としては、例えば、PE、PP、セルロース、セルロースアセテート、PET、ナイロン等が挙げられる。イオン交換膜としては、例えば、陽イオン交換膜、陰イオン交換膜、複合荷電膜等が挙げられるが、好ましくは、ナイロン系の陽イオン交換膜である。

[0052] 図4は、本発明に係る用時活性化型イオントフォレーシスデバイスの他の構成例を示す断面図である。本例のデバイスは、上述の図1～図3の例とは異なり、用時に溶解液溜めを取り外して用いるものである。本例は、図示のように、支持体45と、支持体45上面に配置された電極55と、支持体45および電極55上に配置され乾燥薬物40を含有するとともに液体を吸収できる材料で構成された吸収材41と、支持体45上で吸収材41の周囲に配置され上面に粘着層42を有する壁材43と、吸収材41および粘着層42上に配置され中央部に開口44を有するライナー49と、ライナー49上に配置された隔膜50と、隔膜50上に配置され薬物を溶解する溶解液を隔膜50との間に保持し押圧により隔膜50を破壊するための突起部47を有する溶解液溜め48とを備える。突起部47は、図1のものと同様に構成される。ライナー49は粘着層42に取り外し可能に取り付けられている。ライナーの開口44の形状および寸法は図1の場合と同様である。

[0053] 用時には、まず、溶解液溜め48の上面を押圧すると、突起部47が隔膜50を破る。この際、隔膜50は突起部47からの圧力で破れ、内部の溶解液がライナー49の開口44を介して吸収材41に流れる。この溶解液により、吸収材41が湿潤状態となり薬物40がまんべんなく活性化される。その後、溶解液溜め48とともにライナー49を取り外し、本デバイスを皮膚に貼る。図1の場合と同様に、イオントフォレーシス用の電源装

置を始動させることにより電圧または電流が本イオントフォレーシスデバイスおよびカウンターデバイス間に付与される。これにより、活性化された薬物が皮膚に浸透する。本例では、用時にデバイス本体から溶解液溜め48をライナー49とともに取り外すので、用時には溶解液溜め48中の溶解液が空になるまで待つて貼付することが好ましい。

- [0054] 図5は、本発明に係る用時活性化型イオントフォレーシスデバイスの他の構成例を示す断面図である。本例のデバイスが図4のものと異なる点は、薬物を含有する吸収材41の上面に溶液透過膜51を備えたところにあり、その他は図4のものと同様である。ここで、溶液透過膜51を設けた理由およびその材料は、上述の図2の場合と同様である。
- [0055] 図6は、本発明に係る用時活性化型イオントフォレーシスデバイスの他の構成例を示す断面図である。本例のデバイスは、図4の薬物を含有する吸収材41を、薬物を含有しない吸収材61と薬物を含有する薬物含有層62の2つに分けたものあり、その他は図4のものと同様である。ここで、吸収材61と薬物含有層62を分けた理由およびその材料は、上述の図3の場合と同様である。
- [0056] 図7は、本発明に係る用時活性化型イオントフォレーシスデバイスのさらに他の構成例を示す断面図である。本例のデバイスが図1のものと異なる点は、吸収材および粘着層の下面に吸収材との対向部分が凹形状をしたライナー79を備えたところにあり、その他は図1のものと同様である。ここで、ライナー79を凹状に加工するのは、ライナーが薬物を含む部材に接触しないようにするためである。
- [0057] 図8は、本発明に係る用時活性化型イオントフォレーシスデバイスのさらに他の構成例を示す断面図である。本例のデバイスが図3のものと異なる点は、薬物含有層および粘着層の下面に薬物含有層との対向部分が凹形状をしたライナー89を備えたところにあり、その他は図3のものと同様である。ここで、ライナー89を凹状に加工するのは、ライナーが薬物を含む部材に接触しないようにするためである。
- [0058] 図9は、本発明に係る用時活性化型イオントフォレーシスデバイスに用いる溶解液溜めの一構成例を示す図で、(a)は平面図、(b)は(a)のX-X断面図、(c)は(a)のY-Y断面図である。本例では、用時に溶解液溜めの溶解液ができるだけ液残りなく

吸収材へ供給されるように構成を工夫したものである。本例の溶解液溜め90は、溶解液91を保持し、用時に隔膜92を押圧により破るための突起部93を備える。図示のように、本例の隔膜92の溶解液接触部は長円形状を有し、隔膜92自体は円形状を有する。突起部93は、隔膜92の溶解液接触部の長円形状の長手方向に伸びる線状の先端部94を有する。いま、線状の先端部94の長さを $L1$ とし、隔膜92の溶解液接触部の長手方向の長さを $L2$ としたとき、 $0.1 \times L2 \leq L1 \leq 0.5 \times L2$ の関係を満たすように設計される。これにより、用時に突起部93が押圧されたとき、隔膜92が線状の先端部94に沿って大きく破れ、溶解液91が良好に外部に流れ、液残りを少なくすることができる。なお、本例では、線状の先端部94が隔膜92と離隔して配置されているが、両者を接触させてもよい。

[0059] 図10は、本発明に係る用時活性化型イオントフォーシスデバイスに用いる溶解液溜めの他の構成例を示す平面図である。本例の溶解液溜め100が図9のものと特に異なる点は、本例の隔膜102の溶解液接触部が隔膜102と同様に円形状とされていること、および突起部103が十字状の先端部104を備えていることである。いま、十字状の先端部104の長さをそれぞれ $L10$ 、 $L11$ とし、隔膜102の溶解液接触部の直径を $L2$ としたとき、 $0.1 \times L2 \leq L10 \leq 0.5 \times L2$ および／または $0.1 \times L2 \leq L11 \leq 0.5 \times L2$ の関係を満たすように設計される。これにより、用時に突起部103が押圧されたとき、隔膜102が十字状の先端部104によって大きく破れ、溶解液が良好に外部に流れ、液残りを少なくすることができる。

[0060] 図11は、本発明に係る支持体またはライナーの一構成例を示す断面図である。本例は、用時に溶解液溜めの溶解液が速やかに吸収材へ供給されるように構成を工夫したもので、図1ー図3、図7、図8の構成例では支持体に、また図4ー図6の構成例ではライナーに適用可能である。本例の支持体115またはライナー119は、図示のように、溶解液の通る開口114の周辺部がそれ以外の部分よりも吸収材側、すなわち溶解液溜め118の反対側にへこんでいる。これにより、支持体115またはライナー119と溶解液溜め118との間に隙間110が形成される。そして用時に溶解液溜め118が押圧されたとき隔膜113が破れ、この破れた隔膜の一部がこの隙間110に広がることができるので、溶解液が速やかに開口114へ流れ、また溶解液溜め中の溶

解液の液残りを少なくすることができる。

[0061] 図12は、本発明に係る支持体またはライナーの他の構成例を示す断面図である。本例もまた、用時に溶解液溜めの溶解液が速やかに吸収材へ供給されるように構成を工夫したもので、図1ー図3、図7、図8の構成例では支持体に、また図4ー図6の構成例ではライナーに適用可能である。本例の支持体125またはライナー129は、図示のように、周辺部から開口124に向かって吸収材側へ傾斜を設けたものである。この場合も、支持体125またはライナー129と溶解液溜め128との間に隙間120が形成される。そして用時に溶解液溜め128が押圧されたとき、隔膜123が破れ、溶解液が周辺部に広がることなく速やかに開口124へ流れ、また溶解液溜め中の溶解液の液残りを少なくすることができる。

[0062] 溶解液溜めと隔膜とを組み合わせたものが溶解液容器である。以下、この溶解液容器の好ましい構成例について説明する。溶解液容器は、少なくとも一部に突起部を加工した溶解液溜めを備える。この突起部は、成型加工により形成することができ、この突起部を押圧することで隔膜を突き破ることができる強度に調整される。従って、アルミニウムを含むシート材(フィルム)は、ひび割れや破断を生じやすいので突起部への加工には不向きである。

[0063] 本発明において、溶解液容器(溶解液溜め)に用いるシート材(フィルム)は、例えばシート材の水蒸気透過性が $0.30\text{g}/\text{m}^2\cdot 24\text{hr}$ 以下であり、より好ましくは $0.22\text{g}/\text{m}^2\cdot 24\text{hr}$ 以下である。そのようなシート材としては、例えば環状ポリオレフィン・コポリマー(COC)やフッ素樹脂を含むフィルムがあり、好ましくはフッ素樹脂積層フィルムがよい。さらに、容器内面は隔膜とのヒートシール可能であることが密封性に優れることから、フッ素樹脂積層フィルムは、ポリ塩化ビニル(PVC)、ポリプロピレン(PP)またはポリエチレン(PE)のフィルムとの積層が好ましい。さらに薬物吸収性の観点から、これらのフィルムとポリプロピレンまたはポリエチレンのフィルムとの積層フィルムがより好ましい。シート材(フィルム)の厚みは、突き破り性と加工性の観点より、約 $500\mu\text{m}$ より薄く、好ましくは約 $100\sim 400\mu\text{m}$ 、より好ましくは約 $250\sim 350\mu\text{m}$ がよい。隔膜はアルミニウム箔が好ましい。

[0064] (実験例)

溶解液容器の作製:

例えば、図3のような突起部を有する溶解液溜めを成型加工した。この溶解液溜めに溶解液(30w/w%グリセリン水溶液600 μ L)を入れ、アクリル粘着材(DURO-TAK 87-2516, 50 μ m)を積層した加工アルミニウム箔(20 μ m)をヒートシール(140〜150°C, 2秒)し、溶解液容器を作成した。

溶解液一体型貼付剤の作製:

上記作製した溶解液容器のアクリル粘着面を製剤上部に接着し、例えば、図3に示すような製剤を作成した。

アルプロスタジル含有溶解液一体型貼付剤の作製:

上記作製した溶解液容器のアクリル粘着面を製剤上部に接着し、例えば、図3に示すような製剤の薬物含有層に薬物(アルプロスタジルアルファデクス5mg)、およびラクトース8mgを含ませて製剤を製造した。製造した製剤は、乾燥剤(Tri-sorb 1g, Sud-Chemie社)と共に、アルミニウム包材中に保管した。

[0065] 次に実施例および比較例を示す。

(実施例1)

溶解液容器(溶解液溜め)の材質は、PEフィルムとCOCフィルムとPEフィルムの積層体(PE/COC/PE)であり、その厚みは350 μ m、水蒸気透過性は0.22g/m²・24hrである。

(実施例2)

溶解液容器(溶解液溜め)の材質は、PPフィルムとPCTFE(フッ素樹脂)フィルムの積層体(PP/PCTFE)であり、その厚みは300 μ m、水蒸気透過性は0.11g/m²・24hrである。

(実施例3)

溶解液容器(溶解液溜め)の材質は、PPフィルムとPCTFE(フッ素樹脂)フィルムの積層体(PP/PCTFE)であり、その厚みは250 μ m、水蒸気透過性は0.14g/m²・24hrである。

(比較例1)

溶解液容器(溶解液溜め)の材質は、PVCフィルムであり、その厚みは300 μ m、

水蒸気透過性は $2.70\text{g}/\text{m}^2\cdot 24\text{hr}$ である。

(比較例2)

溶解液容器(溶解液溜め)の材質は、PPフィルムであり、その厚みは $300\mu\text{m}$ 、水蒸気透過性は $0.70\text{g}/\text{m}^2\cdot 24\text{hr}$ である。

(比較例3)

溶解液容器(溶解液溜め)の材質は、PPフィルムであり、その厚みは $500\mu\text{m}$ 、水蒸気透過性は $0.32\text{g}/\text{m}^2\cdot 24\text{hr}$ である。

(比較例4)

溶解液容器(溶解液溜め)の材質は、PEフィルムとCOCフィルムとPEフィルムの積層体(PE/COC/PE)であり、その厚みは $500\mu\text{m}$ 、水蒸気透過性は $0.14\text{g}/\text{m}^2\cdot 24\text{hr}$ である。

(比較例5)

溶解液容器(溶解液溜め)の材質は、AlフィルムとPPフィルムの積層体(Al/PP)であり、その厚みは $150\mu\text{m}$ 、水蒸気透過性は $0\text{g}/\text{m}^2\cdot 24\text{hr}$ である。

上記各実施例および比較例に関して、溶解液容器の突起部の成形加工性および隔膜突き破り性について評価し、表1のような結果を得た。

[0066] [表1]

表1 容器材質と特性

	容器材質	厚み (μm)	水蒸気透過性 (g/m^2)	突起部の成形 加工性	隔膜突き破 り性
比較例1	PVC	300	2.70	○	○
比較例2	PP	300	0.70	○	○
比較例3	PP	500	0.32	○	×
比較例4	PE/COC/PE	500	0.14	○	×
比較例5	Al/PP	150	0	×	—
実施例1	PE/COC/PE	350	0.22	○	○
実施例2	PP/PCTFE	300	0.11	○	○
実施例3	PP/PCTFE	250	0.14	○	○

水蒸気透過性： 40°C 、90%RH、24hr (24時間)

[0067] 表1に示すように、実施例1～3及び比較例1、2は、突起部の成形加工性および隔膜突き破り性が共に良好であった(○印)。比較例3及び4(フィルム厚が約 $500\mu\text{m}$)は、突起部の成形加工性は良好であった(○印)が、溶解液容器の強度が大きく、隔膜の突き破り性は極端に低下した(×印)。比較例5は、突起部の加工においてアル

ムニウム破断が観察され突起部の成形加工性は悪かった(×印)。

[0068] 次に、各温度条件における溶解液容器重量変化と溶解液移行性を評価した。溶解液一体型貼付剤を作製して、40℃および50℃の温度でそれぞれ1箇月間保存し、溶解液の減量(対初期%)と溶解液の移行性を評価し、表2のような結果を得た。溶解液の移行性は溶解液容器押圧後、薬物保持膜全面への液の移行が観察された時間が約30秒以内の場合を○、約30秒以上の場合を×とした。

[0069] [表2]

表2 各温度条件における溶解液容器重量変化と溶解液移行性

	容器材質	40℃、1 箇月		50℃、1 箇月	
		溶解液減量	溶解液移行性	溶解液減量	溶解液移行性
比較例 1	PVC	15.3%	○	27.6%	×
比較例 2	PP	5.9%	○	14.1%	○
実施例 1	PE/COC/PE	2.0%	○	5.6%	○
実施例 2	PP/PCTFE	0.3%	○	1.0%	○

[0070] 長期保存に適する溶解液の減量は13%以下が望ましい。実施例1及び2では、溶解液の減量は40℃および50℃の温度において13%以下であり、長期保存に適する。一方、比較例1では40℃および50℃の温度において、また比較例2では50℃の温度において、保存中の溶解液の顕著な減量が観察され、長期保存には適さない。さらに、用時活性時における薬物保持膜への溶解液移行時間については、実施例1、2及び比較例2は短かったが、比較例1は長くかかった。

[0071] 表1及び表2の結果を総合すると、実施例1〜3に示すように、溶解液容器(溶解液溜め)に用いるシート材(フィルム)は、水蒸気透過性が $0.22\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hr}$ 以下であることが好ましい。また、シート材は、厚みが約250〜約350 μm であることが好ましい。そのようなシート材は、環状ポリオレフィン・コポリマー(COC)フィルムやフッ素樹脂フィルムを含むものであり、好ましくは環状ポリオレフィン・コポリマー・フィルムとポリオレフィン・フィルムとの積層フィルム、またはフッ素樹脂フィルムとポリオレフィン・フィルムとの積層フィルムが好適である。

産業上の利用可能性

[0072] 本発明は、医療分野のイオントフォーシスデバイスに適用することができる。本発明に係る溶解液溜めを有する用時活性化型イオントフォーシスデバイスにより、薬

物の安定性を維持し、汎用性及び実用性に優れ、簡便に使用できるイオンフォレーシスデバイスを得ることができる。また、用時に溶解液溜め中の溶解液の液残りを少なくすることができるので、イオンフォレーシスデバイス中の薬物濃度を規定どおりに確保することができる。

請求の範囲

- [1] 乾燥薬物を含有するとともに液体を吸収できる材料で構成された吸収材と、前記吸収材の周囲に配置され下面に粘着層を有する壁材と、前記吸収材および壁材上に配置され中央部に開口を有する支持体と、前記支持体下面に配置された電極と、前記支持体上に配置された隔膜と、前記隔膜上に配置され前記薬物を溶解する溶解液を前記隔膜との間に保持し押圧により前記隔膜を破壊するための突起部を有する溶解液溜めとを備えたことを特徴とする用時活性化型イオントフォーシスデバイス。
- [2] 前記吸収材の下面に溶液透過膜を備えたことを特徴とする請求項1記載の用時活性化型イオントフォーシスデバイス。
- [3] 前記吸収材および粘着層の下面に前記吸収材との対向部分が凹形状をしたライナーを備えたことを特徴とする請求項1記載の用時活性化型イオントフォーシスデバイス。
- [4] 乾燥薬物を含有する薬物含有層と、前記薬物含有層上に配置され液体を吸収できる材料で構成された吸収材と、前記吸収材の周囲に配置され下面に粘着層を有する壁材と、前記吸収材および壁材上に配置され中央部に開口を有する支持体と、前記支持体下面に配置された電極と、前記支持体上に配置された隔膜と、前記隔膜上に配置され前記薬物を溶解する溶解液を前記隔膜との間に保持し押圧により前記隔膜を破壊するための突起部を有する溶解液溜めとを備えたことを特徴とする用時活性化型イオントフォーシスデバイス。
- [5] 前記薬物含有層および粘着層の下面に前記薬物含有層との対向部分が凹形状をしたライナーを備えたことを特徴とする請求項4記載の用時活性化型イオントフォーシスデバイス。
- [6] 支持体と、前記支持体上面に配置された電極と、前記支持体および電極上に配置され乾燥薬物を含有するとともに液体を吸収できる材料で構成された吸収材と、前記支持体上で前記吸収材の周囲に配置され上面に粘着層を有する壁材と、前記吸収材および粘着層上に配置され中央部に開口を有するライナーと、前記ライナー上に配置された隔膜と、前記隔膜上に配置され前記薬物を溶解する溶解液を前記隔膜との間に保持し押圧により前記隔膜を破壊するための突起部を有する溶解液溜めとを

備えたことを特徴とする用時活性化型イオントフォレーシスデバイス。

- [7] 前記吸収材の上面に溶液透過膜を備えたことを特徴とする請求項6記載の用時活性化型イオントフォレーシスデバイス。
- [8] 支持体と、前記支持体上面に配置された電極と、前記支持体および電極上に配置され液体を吸収できる材料で構成された吸収材と、前記支持体上で前記吸収材の周囲に配置され上面に粘着層を有する壁材と、前記吸収材上に配置された乾燥薬物を含む薬物含有層と、前記薬物含有層および粘着層上に配置され中央部に開口を有するライナーと、前記ライナー上に配置された隔膜と、前記隔膜上に配置され前記薬物を溶解する溶解液を前記隔膜との間に保持し押圧により前記隔膜を破壊するための突起部を有する溶解液溜めとを備えたことを特徴とする用時活性化型イオントフォレーシスデバイス。
- [9] 前記隔膜の溶解液接触部が長円形状を有しており、前記溶解液溜めの突起部が前記長円形状の長手方向に伸びる線状の先端部を有することを特徴とする請求項1〜8のいずれかに記載の用時活性化型イオントフォレーシスデバイス。
- [10] 前記線状の先端部の長さを $L1$ とし、前記隔膜の溶解液接触部の長手方向の長さを $L2$ としたとき、 $0.1 \times L2 \leq L1 \leq 0.5 \times L2$ の関係を満たすことを特徴とする請求項9記載の用時活性化型イオントフォレーシスデバイス。
- [11] 前記隔膜の溶解液接触部が円形状を有しており、前記溶解液溜めの突起部が十字状の先端部を有することを特徴とする請求項1〜8のいずれかに記載の用時活性化型イオントフォレーシスデバイス。
- [12] 前記十字状の先端部の長さをそれぞれ $L10$ 、 $L11$ とし、前記隔膜の溶解液接触部の直径を $L2$ としたとき、 $0.1 \times L2 \leq L10 \leq 0.5 \times L2$ および／または $0.1 \times L2 \leq L11 \leq 0.5 \times L2$ の関係を満たすことを特徴とする請求項10記載の用時活性化型イオントフォレーシスデバイス。
- [13] 前記支持体の開口周辺部がそれ以外の部分よりも前記吸収材側にへこんでいることを特徴とする請求項1〜5のいずれかに記載の用時活性化型イオントフォレーシスデバイス。
- [14] 前記支持体の周辺部から開口に向かって前記吸収材側へ傾斜を設けたことを特徴

とする請求項1〜5のいずれかに記載の用時活性化型イオンフォレーシスデバイス。
。

[15] 前記ライナーの開口周辺部がそれ以外の部分よりも前記吸収材側にへこんでいることを特徴とする請求項6〜8のいずれかに記載の用時活性化型イオンフォレーシスデバイス。

[16] 前記ライナーの周辺部から開口に向かって前記吸収材側へ傾斜を設けたことを特徴とする請求項6〜8のいずれかに記載の用時活性化型イオンフォレーシスデバイス。

[17] 前記溶解液溜めが、シート材を成型加工して形成され、前記シート材は、水蒸気透過性が $0.22\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hr}$ 以下であることを特徴とする請求項1〜16のいずれかに記載の用時活性化型イオンフォレーシスデバイス。

[18] 前記シート材は、厚みが約250〜約350 μm であることを特徴とする請求項17記載の用時活性化型イオンフォレーシスデバイス。

[19] 前記シート材が、環状ポリオレフィン・コポリマー・フィルムを含むことを特徴とする請求項17記載の用時活性化型イオンフォレーシスデバイス。

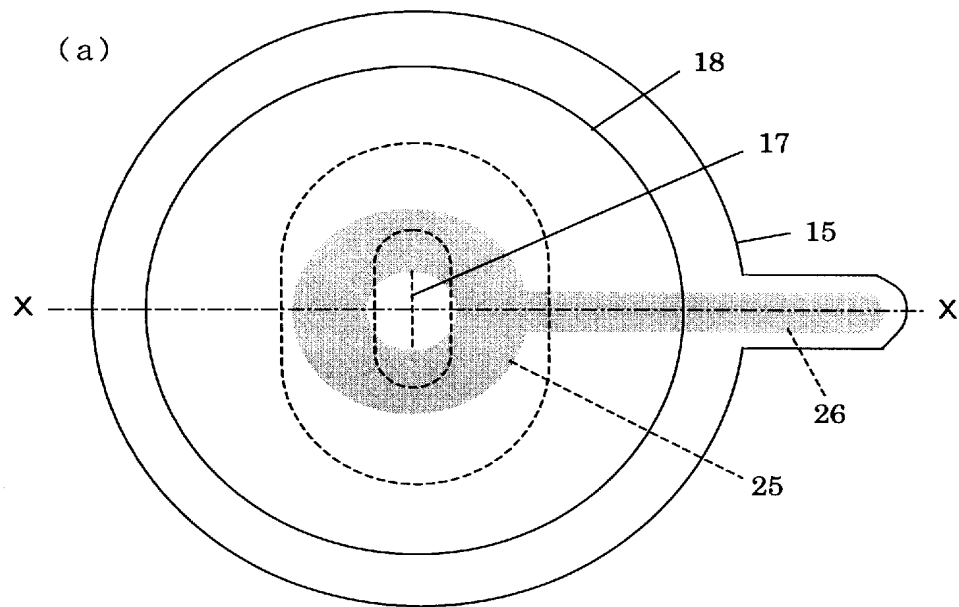
[20] 前記シート材が、環状ポリオレフィン・コポリマー・フィルムとポリオレフィン・フィルムとの積層フィルムであることを特徴とする請求項17記載の用時活性化型イオンフォレーシスデバイス。

[21] 前記シート材が、フッ素樹脂フィルムを含むことを特徴とする請求項17記載の用時活性化型イオンフォレーシスデバイス。

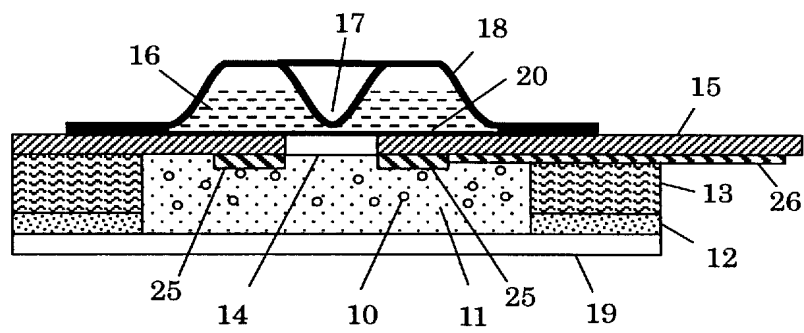
[22] 前記シート材が、フッ素樹脂フィルムとポリオレフィン・フィルムとの積層フィルムであることを特徴とする請求項17記載の用時活性化型イオンフォレーシスデバイス。

[23] 前記隔膜が、アルミニウム箔であることを特徴とする請求項1〜22のいずれかに記載の用時活性化型イオンフォレーシスデバイス。

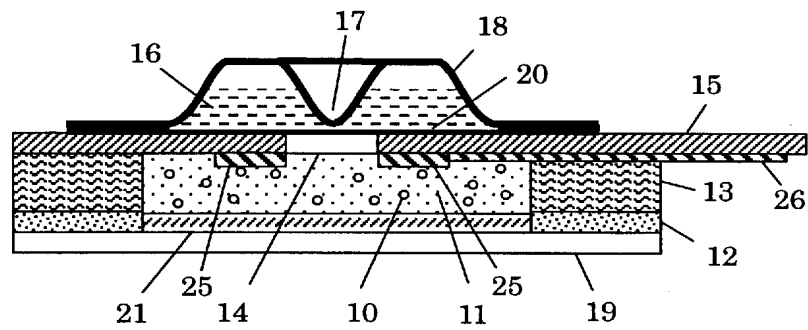
[図1]



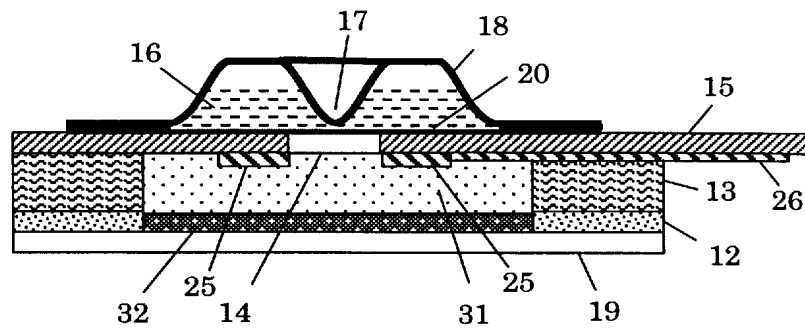
(b)



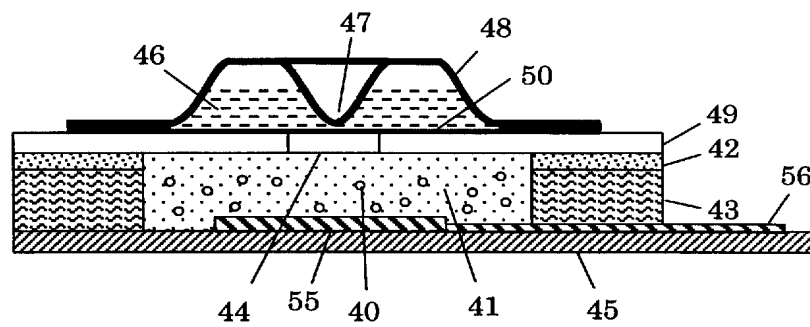
[図2]



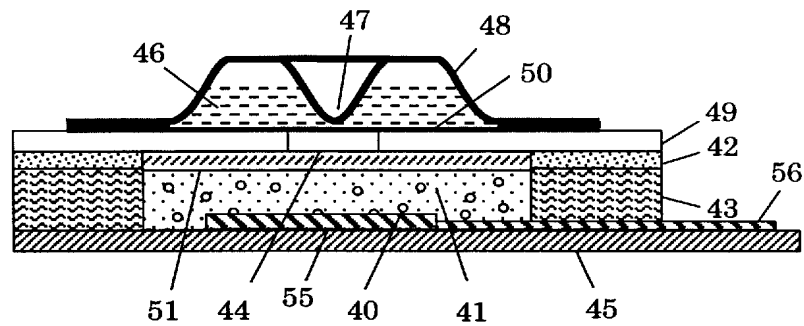
[[図3]]



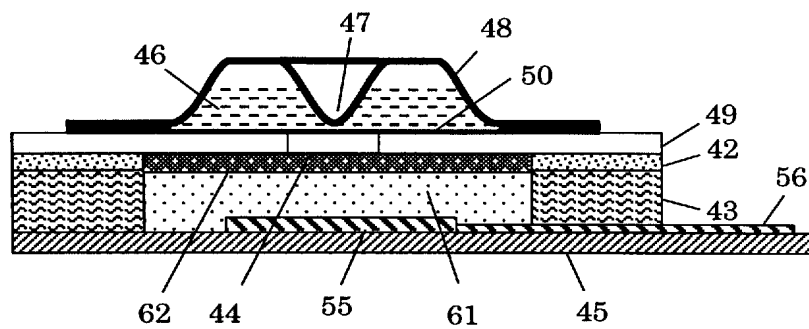
[[図4]]



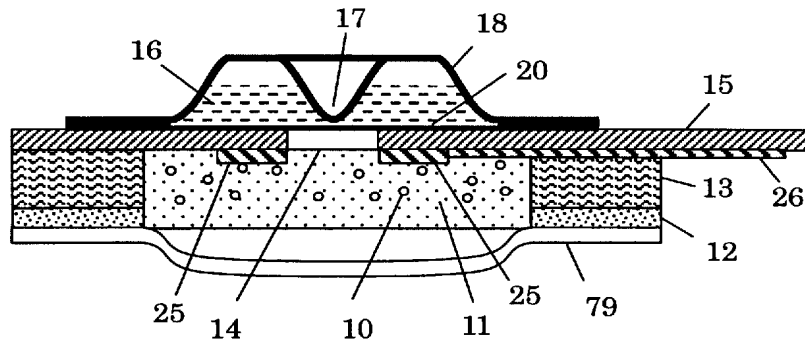
[[図5]]



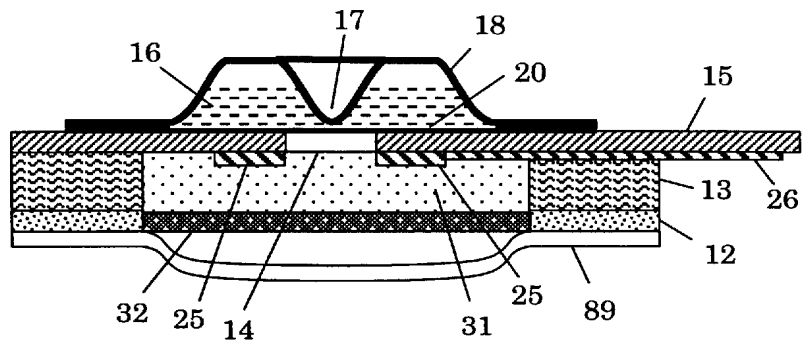
[[図6]]



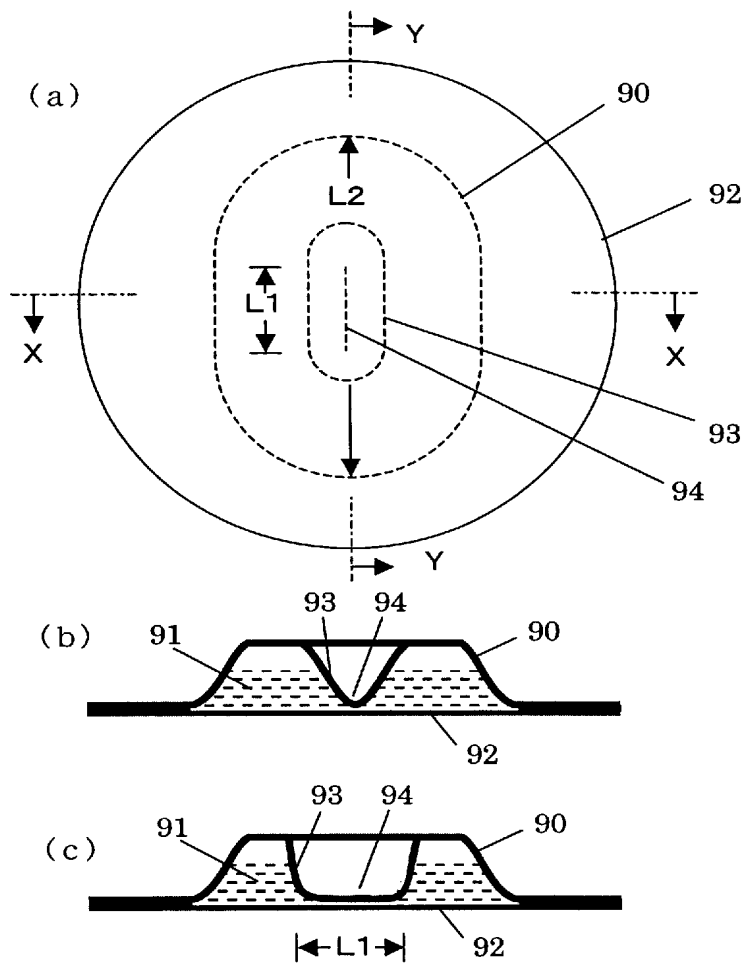
[図7]



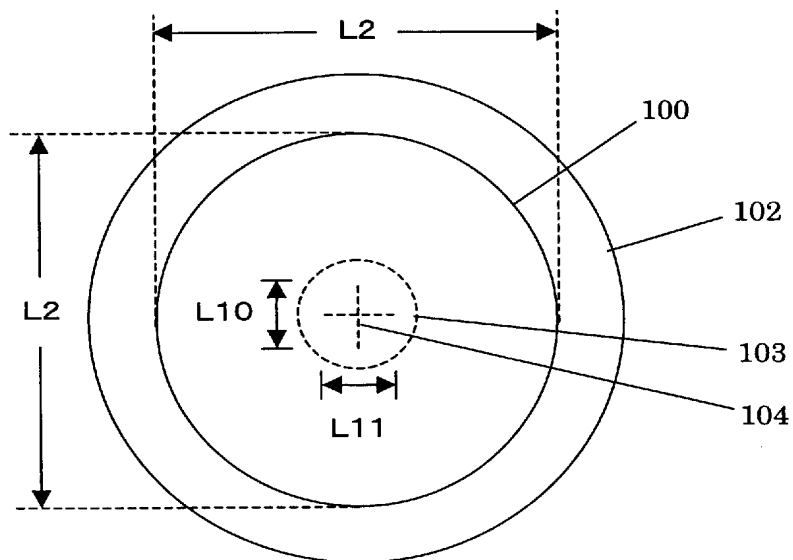
[図8]



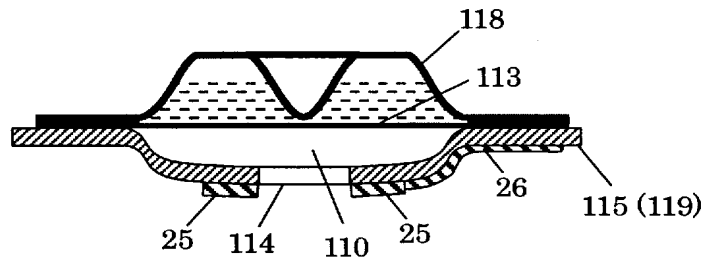
[[図9]]



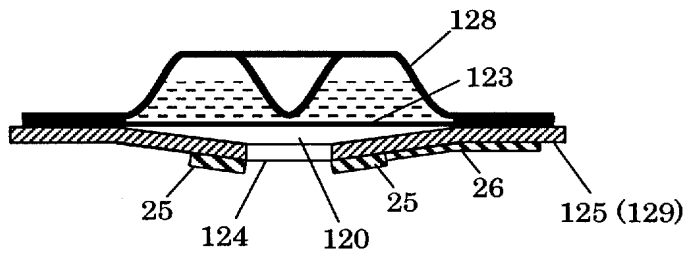
[[図10]]



[図11]



[図12]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61N1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61N1/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 8-229140 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 10 September, 1996 (10.09.96), Claims 1, 4; Par. Nos. [0026], [0028]; Fig. 5 (Family: none)	1-23
Y	JP 7-507464 A (Alza Corp.), 24 August, 1995 (24.08.95), Claims 8, 9; page 6, lower left column, lines 12 to 15, 21 to 23; page 7, line 9 to page 8, upper right column, line 18; Figs. 11, 12 & US 5310404 A1 & EP 0643599 A & WO 93/024177 A1	1-23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
15 March, 2005 (15.03.05)

Date of mailing of the international search report
05 April, 2005 (05.04.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019576

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 3-12173 A (Kabushiki Kaisha Advance), 21 January, 1991 (21.01.91), Claims; page 2, upper left column, 4th line from the bottom to lower left column, line 2; Fig. 1 & EP 0417290 A1 & WO 90/004434 A1	1-23
Y	JP 7-185016 A (Makoto HAGA), 25 July, 1995 (25.07.95), Claim 2; Figs. 2 to 4 (Family: none)	2

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ A61N 1/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ A61N 1/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2005年
 日本国登録実用新案公報 1994-2005年
 日本国実用新案登録公報 1996-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P 8-229140 A (久光製薬株式会社) 1996. 09. 10, 特許請求の範囲請求項1, 4 第【0026】欄、第【0028】欄、第5図 (ファミリー無し)	1-23
Y	J P 7-507464 A (アルザ・コーポレーション) 1995. 08. 24, 特許請求の範囲請求項8, 9 第6頁左下欄第12~15, 21~23行 第7頁第9行~第8頁右上欄第18行、第11, 12図 & US 5310404 A1	1-23

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 03. 2005

国際調査報告の発送日

05. 4. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中田 誠二郎

3 E

9 2 5 2

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	& EP 0643599 A & WO 93/024177 A1 JP 3-12173 A (株式会社アドバンス) 1991. 01. 21, 特許請求の範囲 第2頁左上欄下から第4行～左下欄第2行、第1図 & EP 0417290 A1 & WO 90/004434 A1	1-23
Y	JP 7-185016 A (芳賀 信) 1995. 07. 25 特許請求の範囲請求項2、第2-4図 (ファミリー無し)	2